

Grzegorz Porębski¹, Jarosław Woron², Krzysztof Krzemieniecki³

¹Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Zakład Farmakologii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Reakcje nadwrażliwości i desensytyzacja na leki w onkologii

Drug hypersensitivity reactions and desensitization in oncology

Adres do korespondencji:

Dr med. Grzegorz Porębski
Zakład Alergologii Klinicznej
i Środowiskowej CM UJ
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: porebski@mp.pl

STRESZCZENIE

Objawy nadwrażliwości na leki przeciwnowotworowe obejmują świąd, rumień, zaczerwienienie twarzy, gorączkę, tachykardię, duszność, osutki skórne, ból głowy, osłabienie, wymioty, uczucie pieczenia, zawroty głowy i obrzęk. W prewencji stosuje się leki przeciwhistaminowe, steroidy, a także zwalnia się szybkość podawania leku. Chociaż liczba raportowanych reakcji nadwrażliwości na leki przeciwnowotworowe jest niewielka, to leki alternatywne są zwykle mniej skuteczne lub kosztowniejsze. U pacjentów, którzy przebyli ciężkie reakcje nadwrażliwości, szybka desensytyzacja umożliwia zastosowanie optymalnego leczenia pierwszego wyboru z powodu pierwotnej choroby nowotworowej lub jej nawrotu. Czasową kliniczną tolerancję uzyskuje się dzięki podawaniu małych, stopniowo wzrastających dawek leku podejrzanego o wywołanie reakcji nadwrażliwości. Dotychczas protokoły desensytyzacji opisano dla taksanów, platynowców, doksorubicyny i innych leków przeciwnowotworowych.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na leki, desensytyzacja, leki przeciwnowotworowe

ABSTRACT

Symptoms of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents include pruritus, erythema, facial flushing, fever, tachycardia, dyspnea, rash/hives, headache, chills, weakness, vomiting, burning sensations, dizziness, and edema. Prevention consists of histamine receptor antagonists, steroids and slowing down the infusion rate. Although the reported incidence of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents is considered to be low, alternative treatment is usually less effective or hardly available, because of high costs. Rapid desensitization allows patients, who experienced severe hypersensitivity reactions to receive effective first-line therapy for their primary or recurrent cancer. Temporary clinical tolerance is achieved by administering small incremental doses of drug suspected to induce hypersensitivity reaction. So far, desensitization protocols have been described for taxans, platins, doxorubicin and other antineoplastic agents.

Key words: drug hypersensitivity, desensitization, antineoplastic agents

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 6: 244–249

Wprowadzenie

Zjawisko nadwrażliwości na leki pojawiło się i narasta wraz z rozwojem farmakoterapii. Najczęściej dotyczy leków powszechnie stosowanych — antybiotyków i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jednak większość substancji stosowanych w leczeniu, począwszy od środków kontrastowych, poprzez różnorodne leki stosowane miejscowo, aż do preparatów onkologicznych, może po podaniu wywołać reakcję nadwrażliwości. Definiuje się ją jako niepożądaną reakcję polekową, która jest trudna do przewidzenia i występuje tylko u podatnych na nią chorych. Może mieć charakter alergii lub nadwrażliwości niealergiczej — określanej także mianem pseudoalergii lub idiosynkrazji. Zwykle manifestuje się zmianami skórnymi, takimi jak osutki plamisto-grudkowe, rumienie, pokrzywki, ale może powodować szerokie spektrum objawów układowych i narządowych, do zgonu w przebiegu wstrząsu anafilaktycznego włącznie [1].

Reakcje nadwrażliwości opisano dla większości leków stosowanych w chemioterapii [2]. Coraz większa liczba reakcji nadwrażliwości jest spowodowana rosnącą liczbą chorych ekspozowanych na wiele kolejnych serii leku. Obawa przed wystąpieniem ciężkiej reakcji nadwrażliwości podczas reekspozycji na podejrzany lek ogranicza jego zastosowanie u danego chorego. Alternatywna terapia jest natomiast z reguły droższa lub mniej skuteczna z powodu ograniczonej wrażliwości guza.

Desensytyzacja na lek polega na indukcji czasowej tolerancji na antygeny lekowe poprzez wprowadzanie ich w stopniowo wzrastających dawkach. Pozwala to na podanie pacjentom preparatu, po którym wystąpiły u nich wcześniej reakcje nadwrażliwości. Pełna dawka terapeutyczna może być osiągnięta w stosunkowo krótkim czasie, zwykle 4–12 godzin, w odróżnieniu od ochronnych szczepień przeciwbakteryjnych albo swoistej immunoterapii alergenowej, kiedy pełny efekt immunoprotekcji lub immunotolerancji rozwija się w ciągu tygodni, a nawet miesięcy. Dotychczas z powodzeniem zastosowano w praktyce klinicznej kilka protokołów szybkiej desensytyzacji, jednak nadal w pełni nie poznano mechanizmów komórkowych i molekularnych indukujących czasową tolerancję na lek [3, 4].

Mechanizmy hamowania reaktywności mastocytów i bazofilów są słabo poznane. Sugeruje się, że suboptymalne dawki leku mogą indukować internalizację komórkową receptorów wiążących antygen, redukując ich liczbę na powierzchni komórki. Sprawia to, że komórki stają się areaktywne na antygen, ale odpowiadają na inne bodźce stymulujące. Wykazano, że białko przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 6 (STAT6, *signal transducers and activator of transcription 6*), odpowiedzialne za transkrypcję interleukin (IL, *interlukine*):

IL-4 i IL-13, odgrywa istotną rolę w procesie desensytyzacji: mastocyty z obniżonym stężeniem STAT6 są zdolne do uwalniania mediatorów podczas wczesnej fazy IgE-zależnej aktywacji, jednak nie uwalniają późnych cytokin, takich jak czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) i IL-6 i nie poddają się desensytyzacji na antygen [10].

Mechanizmy nadwrażliwości polekowej

Reakcje anafilaktyczne
(reakcje nadwrażliwości typu I, IgE-zależne)

Reakcja anafilaktyczna jest zespołem powtarzalnych objawów IgE-zależnej alergii wywołanych powtarzalną ekspozycją na substancję, w dawce dobrze tolerowanej przez osoby zdrowe. Indukowane lekami reakcje nadwrażliwości typu I są powodowane uwolnieniem mediatorów z mastocytów lub bazofilów opłaszczonych przez alergenowo-swoiste IgE. Biorą w nich udział aminy wazoaktywne, jak histamina oraz enzymy proteolityczne (tryptaza) i mediatory prozapalne (prostaglandyny i leukotrieny). Wiązanie IgE przez antygen lekowy może prowadzić do ograniczonych reakcji skórnych (rumień, świąd, pokrzywka, obrzęk) lub wielonarządowych reakcji systemowych (kichanie, kaszel, obturacja nosa, duszność, ból brzucha, biegunka i wymioty) z niedociśnieniem. Reakcja rozwija się zwykle w ciągu kilku minut od ekspozycji. U silnie uczulonych osób minimalna ilość leku może indukować ciężkie objawy, do uogólnionej anafilaksji i zgonu włącznie. Antygen lekowy uczula pacjenta po wielokrotnym podaniu, a powtarzana ekspozycja jest potrzebna do wytworzenia alergenowo-swoistych IgE [5].

Wśród leków stosowanych w chemioterapii preparaty karboplatyny, cisplatyny i oksaliplatyny mogą indukować produkcję IgE i uczulenie, potwierdzone testami skórnymi. U pacjentów z reakcjami nadwrażliwości na karboplatinę w 80–90% wynik testów skórnych jest dodatni. Prawdopodobieństwo ciężkiej reakcji nadwrażliwości jest zatem u takich chorych wysokie i ponowne podanie leku nie jest u nich bezpieczne [6]. Z kolei w populacji pacjentek, które otrzymały ponad 6 kursów karboplatyny z powodu nawrotu raka jajnika, tylko u 1,5% z ujemnymi wynikami testów skórnych obserwowano reakcje nadwrażliwości na lek, co wskazuje na niski odsetek fałszywie ujemnych testów [7].

Reakcje anafilaktoidalne

Reakcje anafilaktoidalne, w odróżnieniu od reakcji anafilaktycznych, mogą być indukowane przez antygeny lekowe już po pierwszej ekspozycji, bez wcze-

śniejszego uczulenia. Ich objawy są analogiczne do reakcji alergicznych i są efektem uwolnienia mediatorów z mastocytów w mechanizmach niezależnych od IgE. Wyniki testów skórnych są w tych przypadkach negatywne. Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne są również określane pojęciem anafilaksji alergicznej i niealergicznej. W ciągu kilku minut po pierwszej ekspozycji na taksany u pacjenta z ujemnymi wynikami testów skórnych mogą wystąpić ciężkie objawy nadwrażliwości z zapaścią sercowo-naczyniową. Mechanizmy tej reakcji, poza bezpośrednim uwalnianiem mediatorów z mastocytów, obejmują aktywację układu dopełniacza przez kremofor używany jako rozcieńczalnik leku. Objawy reakcji anafilaktoidalnych odpowiadają na leczenie adrenaliną i antyhistaminikami, co wskazuje, że są powodowane przez te same mechanizmy efektorowe co reakcje anafilaktyczne [5, 6, 8].

Ogólne zasady desensytyzacji

Celem szybkiej desensytyzacji jest indukcja tolerancji leku, przy małych lub w ogóle niewystępujących działaniach niepożądanych podczas podnoszenia dawki do dawki terapeutycznej. Dawka początkowa jest od 10 do 10 000 razy niższa od dawki docelowej. Kolejne, zwiększane dawki podaje się co 15–30 minut lub we wlewie dożylnym o stopniowo zwiększonym przepływie, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Protokoły desensytyzacji dla leków onkologicznych opracowano na podstawie doświadczeń klinicznych oraz wcześniej stosowanych protokołów desensytyzacji na antybiotyki [9].

W standardowym protokole desensytyzacji (tab. 1) stosuje się trzy dawki leku, różniące się o jeden rząd wielkości: $A = X/100$, $B = X/10$, $C = X - Y$, gdzie X oznacza ilość leku zależną od indywidualnych wskazań pacjenta, a Y to kumulacyjna dawka podana podczas wlewu roztworów zawierających dawki A i B. Każda z dawek rozpuszczana jest w 250 ml roztworu płynu izotonicznego, na przykład 5-procentowym roztworze glukozy. W ten sposób otrzymywane są trzy stężenia leku. Desensytyzację rozpoczyna się od najmniejszego stężenia (A), podając lek w czterech kolejnych 15-minutowych etapach we wlewie o odpowiednio zwiększanej szybkości przepływu: 2 ml/h, 5 ml/h, 10 ml/h, 20 ml/h. Stężenie B jest również podawane w czterech 15-minutowych etapach we wlewie o kolejno zwiększanej szybkości przepływu: 5 ml/h, 10 ml/h, 20 ml/h, 40 ml/h. Najwyższe stężenie (C) jest podawane w trzech 15-minutowych etapach z szybkością przepływu odpowiednio: 10 ml/h, 20 ml/h, 40 ml/h oraz ostatnim, najdłuższym trwającym etapem, w którym dostarczana jest pozostała część założonej dawki całkowitej. Szybkość przepływu i czas trwania ostatniego etapu wynoszą odpowiednio 75 ml/h i 186 min. W tabeli 1 przedstawiono opisany protokół dla przykładowej dawki 100 mg leku, uwzględniono dawki podawane w poszczególnych etapach oraz odpowiadające im dawki kumulacyjne. W tym przypad-

tyzacji dla leków onkologicznych opracowano na podstawie doświadczeń klinicznych oraz wcześniej stosowanych protokołów desensytyzacji na antybiotyki [9].

Tabela 1. Protokół desensytyzacji w trybie hospitalizacji (100 mg leku)

Table 1. Inpatient desensitization protocol (100 mg)

	Stężenie	Szybkość [ml/h]	Czas [min]	Dawka [mg]	Dawka kumulacyjna [mg]
1	A	2	15	0,002	0,002
2	A	5	15	0,005	0,007
3	A	10	15	0,010	0,017
4	A	20	15	0,020	0,037
5	B	5	15	0,050	0,087
6	B	10	15	0,100	0,187
7	B	20	15	0,200	0,387
8	B	40	15	0,400	0,787
9	C	10	15	0,993	1,780
10	C	20	15	1,985	3,765
11	C	40	15	3,970	7,735
12	C	75	186	92,265	100,000

ku należałoby użyć: roztworu A o stężeniu 0,004 mg/ml (1mg w 250 ml), roztworu B o stężeniu 0,04 mg/ml (10 mg w 250 ml) i roztworu C o stężeniu 0,397 mg/ml (100 mg–0,787 mg = 99,213 mg w 250 ml).

Dawka docelowa zostaje zatem osiągnięta w ciągu niespełna 6 godzin (351 minut). Należy zwrócić uwagę, że ilość leku użyta do przygotowania roztworów jest większa od ostatecznie podawanej dawki leku, bowiem roztwory o stężeniach A i B nie są podawane w całości [6].

Podczas pierwszej desensytyzacji ze względów bezpieczeństwa pacjenci są hospitalizowani na oddziałach intensywnego nadzoru, gdzie opiekę nad chorym sprawuje pielęgniarka przeszkolona w stosowaniu protokołu i rozpoznawaniu wczesnych objawów reakcji nadwrażliwości i anafilaksji. Na 20 minut przed rozpoczęciem desensytyzacji zaleca się podanie hydroksyzyny (25 mg doustnie), famotydyny (20 mg dożylnie) lub ranitydyny (50 mg dożylnie) oraz lorazepamu w razie lęku zgłaszanego przez pacjenta, zaś przy leczeniu paklitaksellem — 20 mg deksametazonu rano w dniu desensytyzacji i poprzedniego wieczora. Jeśli pacjent stosuje leki β -adrenolityczne, należy je czasowo odstawić na 24 godziny przed desensytyzacją. U chorych ze szczególnie wysokim ryzykiem incydentów naczyniowo-sercowych i ciężkich reakcji anafilaktycznych zagrażających życiu można zastosować dodatkowy roztwór leku o stężeniu X/1000 podawany tak jak pierwszy — wówczas protokół składa się z 16 etapów.

Po odbyciu pierwszej desensytyzacji na oddziale intensywnego nadzoru wszystkie kolejne podania danego leku u pacjenta przeprowadza się w warunkach ambulatoryjnych, ale z bezpośrednim jednoosobowym nadzorem nad chorym. Premedykacja odbywa się wtedy według standardowych procedur onkologicznych. Protokół podania leku jest analogiczny do wyżej opisanego za wyjątkiem mniejszej objętości roztworów A, B i C wynoszącej po 100 ml (dla paklitakselu objętości powinny być dostosowane tak, by nie przekroczyć stężenia stwarzającego możliwość precypitacji leku). W związku z większymi stężeniami roztworów czas potrzebny do podania pełnej dawki jest zredukowany do niespełna 4 godzin.

Powyższy protokół desensytyzacji najczęściej stosowano w przypadkach reakcji nadwrażliwości na platynowce i taksany u chorych z rakiem jajnika, rakiem sutka i rakiem otrzewnej [9].

Przykłady reakcji nadwrażliwości

Karboplatyna

Reakcje nadwrażliwości na karboplatinę występują zwykle u pacjentów otrzymujących więcej niż 7 cykli

leczenia i rozwijają się częściej podczas leczenia nawrotów choroby nowotworowej niż przy leczeniu wstępnym. Obraz kliniczny obejmuje szerokie spektrum objawów — od reakcji skórnych (rumień, świąd, pokrzywka), poprzez żołądkowo-jelitowe, do zagrażających życiu objawów oddechowych i sercowo-naczyniowych (skurcz oskrzeli, ból w klatce piersiowej, tachykardia, hipotensja) [7, 11].

Przyjmuje się, że reakcje te są IgE-zależne, ponieważ wyniki testów skórnych punktowych i śródskórnych z karboplatiną w stężeniach niewywołujących podrażnienia są dodatnie u ponad 80% reaktywnych pacjentów. Większość reakcji rozwija się już w trakcie podawania leku, a faza opóźniona występuje rzadko. Desensytyzację stosuje się między innymi u chorych z rakiem jajnika, gruczołu sutkowego, endometrium, także u dzieci z guzami złośliwymi nerwu wzrokowego na podłożu neurofibromatozy [9, 12, 13]. Podczas desensytyzacji obserwuje się łagodne reakcje „przełamania” (poronne objawy nadwrażliwości, podobne do występujących w reakcji pierwotnej, ale o znacznie mniejszym nasileniu) u około 10% pacjentów. Test skórny z karboplatiną negatywizuje się po desensytyzacji, wskazując na hamowanie reaktywności mastocytów skóry [14].

Cisplatyna i oksaliplatyna

Krzyżowa nadwrażliwość pomiędzy karboplatiną a cisplatyną lub oksaliplatyną jest częsta, ale nie jest regułą. Podobnie jak w przypadku karboplatyny dodatnie wyniki testów skórnych z cisplatyną i oksaliplatyną są wartościowymi predyktorami reakcji nadwrażliwości. Chociaż ciężkie reakcje anafilaktyczne przy nieskutecznej premedykacji mogą być powodem przerwania leczenia oksaliplatyną, jednak możliwa jest skuteczna desensytyzacja w tych przypadkach [15, 16].

Paklitaksel

Objawy nadwrażliwości często pojawiają się już podczas pierwszej lub drugiej ekspozycji na lek w ciągu kilkunastu sekund lub kilku minut od początku wlewu. Wskazuje to na brak konieczności wcześniejszej swoistej odpowiedzi układu immunologicznego. Jako możliwe przyczyny reakcji nadwrażliwości wymienia się bezpośrednią degranulację mastocytów przez składniki leku oraz aktywację układu dopełniacza, jednak dotychczas nie poznano dokładnych mechanizmów.

Obserwowane objawy nadwrażliwości po paklitakselu obejmują rumień, uczucie gorąca, świąd, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej i duszności z zaburzeniami saturacji, zaburzenia hemodynamiczne (hypo- i hipertensję), stany przedomdleniowe, bóle kostno-mięśniowe.

we, niecharakterystyczne objawy żołądkowo-jelitowe. Nie wykonuje się testów skórnych, ponieważ nie wykazano ich wartości predykcyjnej.

Mimo że powolny wlew leku i premedykacja lekami przeciwhistaminowymi oraz steroidami zmniejsza częstość reakcji nadwrażliwości, pozostaje grupa pacjentów z wrażliwymi na taksany nowotworami, u których wskazana jest desensytyzacja. Podobnie jak w przypadku platynowców reakcje „przełamania” podczas desensytyzacji obserwowano u około 10% chorych, były one łżejsze niż pierwotna reakcja nadwrażliwości i nie uniemożliwiały kontynuacji leczenia [17–20].

Doksorubicyna

Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości występują — tak jak w przypadku paklitakselu — już po pierwszej lub drugiej ekspozycji na lek. Do objawów należy zaczerwienienie skóry, świąd, duszność, dreszcze, ból w klatce piersiowej, tachykardia, w rzadkich przypadkach bezdech i utrata przytomności. Premedykacja i zmniejszenie szybkości wlewu leku obniżają częstość reakcji do mniej niż 1% leczonych, ale przerwanie terapii jest konieczne u niektórych pacjentów z ciężkimi reakcjami. Nie wykonuje się testów skórnych ze względu na miejscową toksyczność liposomalnej doksorubicyny [21, 22].

Bezpieczeństwo desensytyzacji

Decyzję o przeprowadzeniu desensytyzacji powinno się podejmować we współpracy z alergologiem, który posiada doświadczenie w ocenie objawów w przypadku których istnieje podejrzenie podłoża alergicznego lub pseudoalergicznego, oraz czynników ryzyka samej procedury. Najczęstsze dolegliwości obserwowane w trakcie desensytyzacji to łagodne objawy skórne (świąd, zaczerwienienie skóry, pokrzywka), wymagające jedynie leków przeciwhistaminowych. W badaniu Feldwega i Lee wszyscy spośród 24 pacjentów z reakcjami nadwrażliwości na platynowce, taksany, doksorubicynę lub trastuzumab ukończyli z powodzeniem desensytyzację [23]. U 2 spośród 24 chorych wystąpiły ciężkie reakcje wymagające podania adrenaliny. Reakcje „przełamania” występują najczęściej na ostatnim etapie desensytyzacji. W przypadku ciężkich reakcji należy przerwać czasowo wlew leku, podać parenteralnie leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy (np. metylprednizolon w dawce 0,5 mg/kg masy ciała) oraz w razie potrzeby tlen, sympatykomimetyk wziewny i adrenalinę. Po ustąpieniu reakcji protokół kontynuuje się od etapu, w którym nastąpiła przerwa. U pacjentów po reakcji „przełamania” w trakcie desensytyzacji wymagających ponownego

podania leku modyfikuje się protokół, wydłużając etap, przed którym nastąpiła reakcja, lub podając profilaktycznie leki osłonowe przed danym etapem. Od 10 lat, od kiedy wprowadzono metodę szybkiej desensytyzacji w leczeniu onkologicznym, nie raportowano żadnego zgonu w przebiegu tej procedury.

Desensytyzacja jest wskazana po reakcjach nadwrażliwości o charakterze anafilaktycznym oraz anafilaktoidalnym. Reakcje anafilaktyczne, zależne od IgE, występują najczęściej po zastosowaniu platynowców w leczeniu wznowy i raka pierwotnego piersi, jajnika, jelita grubego. Manifestują się zaczerwienieniem twarzy, świądem, pokrzywką, obrzękiem naczyńioruchowym, obrzękiem krtani, wodnistą wydzieliną z nosa, dusznościami, świstami przy oddychaniu, nudnościami, wymiotami, biegunką, hipotensją. Reakcje anafilaktoidalne są wywoływane bezpośrednim pobudzeniem mastocytów, aktywacją układu dopełniacza lub innymi mechanizmami. Występują najczęściej po zastosowaniu taksanów, doksorubicyny w leczeniu wznowy i raka pierwotnego piersi, jajnika, jelita grubego. Objawiają się, poza symptomami wymienionymi wyżej, także bólami pleców i bólami klatki piersiowej. Przeciwwskazaniem do desensytyzacji są reakcje opóźnione (> 24 godzin), z towarzyszącą gorączką, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona [6].

Należy uwzględnić fakt, że opisane powyżej dotychczasowe doświadczenia kliniczne zebrano w większości w grupie kobiet z określonymi typami nowotworów, natomiast dane dotyczące mężczyzn, innych typów nowotworów i innych leków są skromne, chociaż zachęcające [9]. Istotne jest też pytanie, czy chemioterapia podawana w trybie desensytyzacji jest skuteczna w niszczeniu guza nowotworowego. Spośród 26 pacjentów opisanych przez Castells i wsp., otrzymujących karboplatinę w trybie desensytyzacji z powodu nawrotu raka, u 10 uzyskano odpowiedź radiologiczną (całkowitą lub częściową) i/lub > 50% spadek wartości markera nowotworowego CA125 (*cancer antigen 125*), u 11 stwierdzano stabilne zmiany radiologiczne i/lub > 50% spadek wartości CA125, zaś u pozostałych 5 osób wykazano progresję choroby po 1–2 cyklach leczenia [6]. Desensytyzacja na karboplatinę u dzieci z nieoperacyjnym astrocytoma przynosiła także dobre wyniki kliniczne [24]. Z kolei w grupie 16 pacjentów otrzymujących paklitaksel w desensytyzacji z powodu nowo rozpoznanej choroby nowotworowej u wszystkich badanych uzyskano kliniczną remisję, gdy jednak tę samą interwencję zastosowano u 3 innych pacjentów z nawrotem nowotworu — tylko u jednego uzyskano kliniczną odpowiedź na leczenie, u jednego stwierdzono progresję choroby, a u jednego choroba utrzymywała się w stadium stabilnym [20].

Podsumowanie

Protokoły szybkiej desensytyzacji są dostępne w leczeniu pacjentów nowotworowych, u których występują reakcje nadwrażliwości IgE-zależne lub anafilaktoidalne na stosowane leki onkologiczne. Podczas desensytyzacji lek podaje się w powoli rosnących dawkach, co pozwala na osiągnięcie pełnej dawki terapeutycznej. Występujące niekiedy objawy „przełamania” są łagodniejsze niż pierwotne objawy nadwrażliwości, a podawanie wówczas leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów oraz zmniejszenie szybkości narastania dawki poprawia tolerancję prowadzonej procedury. Nie raportowano zgonów w przebiegu desensytyzacji. Czasową tolerancję na lek osiąga się w ciągu kilku godzin. Pierwszą desensytyzację powinno się prowadzić w warunkach ścisłego nadzoru z zabezpieczeniem w sprzęt resuscytacyjny. Kolejne podania są możliwe w warunkach ambulatoryjnych, ale również pod ścisłym nadzorem medycznym. Wstępne dane sugerują, że u dorosłych i dzieci leczonych w trybie desensytyzacji uzyskuje się taką samą odpowiedź na leczenie, jak u pacjentów leczonych w zwykłym trybie.

Do upowszechnienia stosowania protokołów szybkiej desensytyzacji u pacjentów onkologicznych z reakcjami nadwrażliwości po lekach pierwszego rzutu może prowadzić odpowiednia informacja kierowana do lekarzy onkologów i alergologów oraz personelu pomocniczego. Pełne wyjaśnienie mechanizmów komórkowych i molekularnych leżących u podstaw czasowej tolerancji leku indukowanej szybką desensytyzacją wymaga przeprowadzenia dalszych badań podstawowych.

Piśmiennictwo

- Pichler W.J. Drug hypersensitivity. Karger, Basel 2007; 168–189.
- Weiss R.B., Bruno S. Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 66–72.
- Vervloet D., Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511–1514.
- Wendel G.D. Jr, Stark B.J., Jamison R.B., Molina R.D., Sullivan T.J. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 1229–1232.
- Pichler W.J. Drug Hypersensitivity. W: Kay A.B. (red.). *Allergy and Allergic Diseases*. Wiley-Blackwell, Oxford 2008; 1943–1965.
- Castells M. Drug Desensitization in Oncology: Chemotherapy Agents and Monoclonal Antibodies. W: Pichler W.J. (red.). *Drug hypersensitivity*. Karger, Basel 2007; 404–413.
- Markman M., Kennedy A., Webster K. i wsp. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1141.
- Nikas S.N., Voulgari P.V., Drosos A.A. Urticaria and angioedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 787–788.
- Castells M.C., Tennant N.M., Sloane D.E. i wsp. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 574–580.
- Morales A.R., Shah N., Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2005; 94: 575–580.
- Kook H., Kim K.M., Choi S.H. i wsp. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful rechallenge after desensitization. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 727–729.
- Sims-McCallum R.P. Outpatient carboplatin desensitization in a pediatric patient with bilateral optic glioma. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34: 477–478.
- Ogle S.K., Rose M.M., Wildes C.T. Development and implementation of a carboplatin desensitization protocol for children with neurofibromatosis, type 1 and hypersensitivity reactions in an outpatient oncology clinic. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2002; 19: 122–126.
- Markman M., Zanotti K., Peterson G., Kulp B., Webster K., Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4611–4614.
- Gammon D., Bhargava P., McCormick M.J. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and the application of a desensitization protocol. *Oncologist* 2004; 9: 546–549.
- Mis L., Fernando N.H., Hurwitz H.I., Morse M.A. Successful desensitization to oxaliplatin. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 966–999.
- Markman M., Kennedy A., Webster K., Kulp B., Peterson G., Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 102–105.
- Markman M., Kennedy A., Webster K., Peterson G., Kulp B., Belinson J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999; 125: 427–429.
- Price K.S., Castells M.C. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23: 205–208.
- Lee C.W., Matulonis U.A., Castells M.C. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 393–399.
- Rigatos S.K., Tsavdaridis D., Athanasiadis A., Stathopoulos J.G., Stathopoulos G.P. Paclitaxel and liposomal doxorubicin (Caelyx) combination in advanced breast cancer patients: a phase II study. *Oncol. Rep.* 2003; 10: 1817–1819.
- Harrison M., Tomlinson D., Stewart S. Liposomal-entrapped doxorubicin: an active agent in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 914–920.
- Feldweg A.M., Lee C.W., Matulonis U.A., Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 824–829.
- Broome C.B., Schiff R.I., Friedman H.S. Successful desensitization to carboplatin in patients with systemic hypersensitivity reactions. *Med. Pediatr. Oncol.* 1996; 26: 105–110.